

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОТРАВЛЕНИИ СУРРОГАТАМИ АЛКОГОЛЯ

Югай К. С., Бейникова И. В., Снытина В. А., Молотов-Лучанский В. Б.,
Муравлёва Л. Е., Бакирова Р. Е., Ключев Д. А.

«Карагандинский государственный медицинский университет», Караганда, e-mail: info@kgmu.kz

Целью обзора является анализ литературных данных о различных вариантах течения острого повреждения почек, вызванного суррогатами алкоголя, и поиска ряда факторов, определяющих тяжесть поражения почечной ткани. Дана характеристика основных гистопатологических, лабораторных и клинических маркеров токсического поражения почек, вызванных суррогатами алкоголя. Обсуждается роль мутации гена HIF-1, отвечающего за синтез гипоксия-индуцируемого фактора, в развитии острого повреждения почек, вызванного суррогатами алкоголя. Показано, что различные варианты мутаций в генах, отвечающих за синтез молекул межклеточной адгезии, таких как ICAM1, P и E-селектины, V71, влияют на исход повреждения паренхимы почек при интоксикации суррогатами алкоголя. Требуется дальнейшее углубленное исследование механизмов развития нефропатии при острых отравлениях, вызванных суррогатами алкоголя.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, суррогаты алкоголя, этиленгликоль, метанол.

THE MECHANISMS OF KIDNEY DAMAGE INDUCED BY SURROGATE ALCOHOL

Yugay K. S., Beinikova I. V., Snyтина V. A., Molotov-Luchanskiy V. B., Muravlyova L. E.,
Bakirova R. E., Klyuyev D. A.

«Karaganda state medical university», Karaganda, The Republic of Kazakhstan, e-mail: info@kgmu.kz

The purpose of the minireview was to analyze the scientific data about the different options of acute kidney injury caused by surrogate alcohol and to discuss the factors which determine the severity of kidney tissue damage. The characteristic of the major histopathological, clinical and laboratory markers of renal toxicity caused by surrogate alcohol was made. The role of mutation of HIF-1 gene, responsible for the synthesis of hypoxia-inducible factor in the progression of acute renal damage induced by surrogate alcohol was discussed. It has been shown that the various mutations in the genes responsible for the synthesis of intercellular adhesion molecules, such as ICAM1, P and E-selectins, V71 affect the outcome of renal parenchymal damage under surrogate alcohol intoxication. The further investigations of molecular mechanisms of nephropathy progression caused by surrogate alcohol is required.

Keywords: acute kidney damage, surrogate alcohol, ethylene glycol, methanol.

Острое повреждение почек (ОПП) ассоциируется с увеличением заболеваемости и смертности, а также с удлинением времени пребывания в стационаре, повышением внутрибольничной летальности в 4,1 раза [10]. Морфологическими особенностями ОПП являются стирание и утрата границы проксимальных канальцев, пятнистость тубулярных клеток, фокальное расширение проксимальных и дистальных отделов канальцев, области клеточной регенерации. Зоны тубулярного некроза практически не определяются или встречаются только во внешней области медулярного слоя почек [7]. Однако как собирательное понятие, отражающее данные морфологические изменения, мы будем далее использовать термин «острый тубулярный некроз». Отравление суррогатами алкоголя (СА) является одной из основных причин развития острого тубулярного некроза.

Целью обзора является анализ литературных данных о различных вариантах течения острого повреждения почек, вызванного СА, и поиска ряда факторов, определяющих тяжесть поражения почечной ткани.

В исследовании причин преждевременной смерти мужчин трудоспособного возраста McKee M. et al. [12] показали, что значительная часть мужского населения Российской Федерации (7,3 %) употребляла различные СА. Клиническая картина и морфологические признаки отравлений СА отличаются от таковых при отравлении этиловым спиртом. Смертельный исход при отравлении СА зачастую наступает при невысоких концентрациях этилового спирта в крови или даже при его отсутствии. В настоящее время хорошо изучены клинические проявления острых отравлений этиловым алкоголем, однако морфологическая картина отравлений алкоголем и его суррогатами остается дискуссионной. Характерными особенностями отравлений СА в 1990-е годы считали: отсроченное начало заболевания, частое поражение печени по типу токсической дистрофии, поражение почек характеризовалось диапазоном от минимальных изменений осадка мочи до тяжелой острой почечной недостаточности. В настоящее время наблюдается не только заметное увеличение числа острых отравлений СА, но и появление необычных форм поражения внутренних органов [1].

При интоксикации СА наблюдается повышенная склонность к образованию тромбов. Как правило, большинство тромбов накапливается в местах с наибольшей концентрацией токсичных веществ, а также в органах, отвечающих за элиминацию токсинов, т.е. в печени и почках. Непосредственное воздействие метанола и высших спиртов на клетки паренхиматозных органов, в том числе и почек, заключается в процессе хроматолиза с последующим цитолизом [5]. Таким образом, острое почечное повреждение наряду с повреждением печени является ожидаемым следствием интоксикации СА. Данное повреждение сопровождается выраженной воспалительной реакцией.

Воспалительная реакция, в свою очередь, усиливает синтез профибротических цитокинов, таких как TGF1 (transforming growth factor-1), которые вызывают трансформацию ренальных эпителиальных и эндотелиальных клеток в миофибробласты (так называемая эпителиальная мезенхимальная трансформация) с последующим развитием тубулоинтерстициального фиброза и атрофии. Поэтому степень фиброза можно рассматривать в качестве гистопатологического предиктора прогрессии ОПП, ведущего к необратимой утрате функции почек, фактически к почечной смерти [11].

Однако стоит отметить, что одного только фиброза недостаточно, чтобы нарушить функцию почек. В экспериментах, проведенных на животных, не установлено прямой связи

между снижением количества перитубулярных капилляров и развитием клубочкового или тубулоинтерстициального фиброза [4].

Возникающая при токсическом воздействии СА ишемия приводит к разрушению двух групп белков базальной мембраны – Na^+, K^+ -АТФазы и интегринов. В норме Na^+, K^+ -АТФазы соединяются с белками спектриновой основы цитоскелета базолатерального домена через адаптерный белок анкирин. В культуре клеток канальца почек человека и животных ишемия приводит к обратимым накоплениям внутри жизнеспособных клеток Na^+, K^+ -АТФазы, анкирина и спектринов. Гиперфосфорилирование анкирина с последующим отщеплением спектринового компонента от Na^+, K^+ -АТФазы при почечной ишемии сопровождается активацией таких протеаз, как кальпаин. Патологическими последствиями потери базолатеральной Na^+, K^+ -АТФазы являются невозможность реабсорбции ионов натрия в проксимальных канальцах, увеличение фракциональной экскреции натрия, которая является одним из лабораторных диагностических критериев ОПП. Однако по результатам исследования, проведенного G. Liamis et al. [9], гипернатриемия была диагностирована лишь у 15,3 % из 196 случаев зарегистрированных отравлений алкоголем и его суррогатами. Наблюдавшаяся гипернатриемия служила неблагоприятным прогностическим признаком острого повреждения почек.

При ишемии, вызванной повреждением паренхимы почек, кислородный баланс в почечных канальцах поддерживается за счет снижения скорости клубочковой фильтрации и уменьшения транспорта растворенных веществ в канальцах. Этот процесс приводит к генерации активных форм кислорода и последующему повреждению эндотелия. Возникающая воспалительная реакция приводит к сосудистому переполнению, отеку, усугублению гипоксии и повышает отрицательное воздействие кислородных радикалов. Помимо этого отмечается усиление лейкоцит-эндотелиальных взаимодействий с увеличением экспрессии молекул межклеточной адгезии, таких как ICAM-1, P- и E-селектины, V71, что сопровождается проникновением нейтрофилов и макрофагов в гликокаликс из эндотелия [15]. В результате исследования, проведенного Tabatabai E и соавторами [18], были обнаружены KE- и EE-генотипы ICAM-1 в гене K469E, отвечающем за синтез данного белка. Также были обнаружены различные варианты миссенс-мутаций ICAM-1 v (G241R; I316V; P352L; K469E; R478W), обуславливающие различия течения хронических заболеваний. Результаты проведенных исследований можно интерпретировать так, что выраженность воспалительной реакции при тубулярном некрозе зависит от гена K469E, либо от наличия определенного типа мутации данного гена. Стоит отметить, что зависимость между тем или иным вариантом мутации гена K469E и тяжестью повреждения почек суррогатами алкоголя не изучена.

Острое почечное повреждение сопровождается состоянием гипоксии и ишемии. Гипоксия, возникающая при остром тубулярном некрозе, увеличивает транскрипцию генов, и главную роль в этом, как полагают, играет гипоксией индуцируемый фактор HIF (ГИФ). Ген HIF1A локализуется на 14 хромосоме (14q21-q24), состоит из 15 экзонов и кодирует субъединицу HIF-1a. HIF считается ведущим транскрипционным регулятором генов млекопитающих, ответственных за реакцию на недостаток кислорода. Данный фактор активируется в физиологически важных местах регуляции кислородных путей, обеспечивая быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс, включает гены, регулирующие процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз и апоптоз. Субъединица HIF1A является кислородчувствительной, имеет специфическую функцию в стимулированной гипоксией генной регуляции и является мишенью для кислородчувствительных сигнальных молекул. Обе HIF1a и HIF2a субъединицы подвергаются быстрой гипоксической белковой стабилизации и соединяются с идентичной мишенью в последовательности ДНК. В ходе многочисленных исследований были обнаружены различные варианты мутаций гена HIF1A, что сказывается на функциональной активности ГИФ. Распространенность мутации данного гена варьирует в различных популяциях, что, вероятно, обуславливает тот или иной вариант течения тубулярного некроза на фоне отравления СА. Влияние мутации гена HIF-1 на течение тубулярного некроза вследствие острого отравления СА не исследовалось, а потому требует дальнейшего изучения.

Гипоксия приводит к быстрой деградации АТФ до АДФ и АМФ. При длительно сохраняющейся гипоксии АМФ метаболизируется до адениннуклеотидов и гипоксантина. Накопление гипоксантина способствует генерации активных форм кислорода. Адениннуклеотиды свободно диффундируют из клетки, и их истощение препятствует повторному синтезу АТФ при восстановлении нормального кровотока. Но использование экзогенных адениннуклеотидов или тироксина, который повышает синтез митохондриальной АТФ, не привело к положительным результатам у пациентов с ОПП [2].

Снижение концентрации АТФ приводит к уменьшению накопления кальция в эндоплазматической сети, а также снижению выделения цитозольного кальция в экстрацеллюлярное пространство, что ведет к значительному увеличению содержания внутриклеточного кальция, активации протеиназ и фосфолипаз, разрушению цитоскелета. Вследствие увеличения цитозольного кальция стимулируется синтез кальцийзависимых белков, таких как аннексин А2 и S100A6, играющих важную роль в клеточной пролиферации во время реперфузии, как было показано в экспериментах на животных [6]. Мета-анализ, проведенный I. R. Shilliday et al. [16], показал, что использование препаратов из группы

антагонистов кальция обеспечивало некоторую защиту от повреждения при трансплантации почек, однако их терапевтическая эффективность при поражении почек суррогатами алкоголя не доказана.

Истощение внутриклеточной АТФ на фоне гипоксии, вызванной интоксикацией суррогатами алкоголя, приводит к быстрому разрушению цитоскелета и перераспределению актина из апикальной области и микроворсинок в цитоплазму [13]. В результате изменений в микроструктуре образуются свободно плавающие внеклеточные пузырьки. Белковые слепки и пузырьки, содержащие актин и актиндеполимеризующий фактор (АДФ/кофилин), обнаруживаются в моче человека и животных при ОПП. АДФ/кофилин представляет собой цитозольный белок, который обычно содержится в виде неактивной фосфорилированной формы сигнального белка RhОГТФазы [3]. Истощение актинстабилизирующих белков тропомиозина и эзрина активирует АДФ/кофилин и, следовательно, сопровождается разрушением актина, что, в свою очередь, ведет к нарушению структуры цитоскелета. Активация белка АДФ/кофилина индуцирует процесс апоптоза, вызывая высвобождение цитохрома С, усиливающего внутриклеточное повреждение.

Имеется большое количество данных о роли активных форм кислорода в патогенезе острого повреждения почек, в том числе вызванного СА. При реперфузии переход гипоксантина в ксантин вызывает превращение перекиси водорода в супероксиданион. В присутствии ионов железа пероксид водорода обладает высокой реакционной способностью. Вместе с тем гипоксия стимулирует образование NO-синтазы в клетках тубулярного аппарата почек, и NO, взаимодействуя с супероксиданионом, образует пероксинитрат, который обуславливает клеточное повреждение путём нитрозилирования цитозольных белков, перекисного окисления липидов, повреждения ДНК и запуска апоптоза. J. Nimmelfarb и et al. установили резкое усиление окислительного стресса у больных с острой почечной недостаточностью, о чем свидетельствовало истощение белковых тиолов и повышение образования карбонильных соединений [8].

Проведен анализ результатов изучения динамики клинической картины отравления СА в зависимости от сроков начала и видов лечения. Так, литовскими учеными было проведено исследование по оценке эффективности лечения и исходов острой почечной недостаточности у пациентов с интоксикацией суррогатами алкоголя. Проанализировано 94 случая отравления. Больные получали лечение в клинике нефрологии Kaunas University в период с 1997 года по 2006 год. У 34 пациентов наблюдались признаки острой почечной недостаточности. В 31 случае проведено лечение гемодиализом. Из восьми пациентов, которым лечение было назначено и начато в течение первых 12 часов после отравления, у семи (87,5 %) острая почечная недостаточность (ОПН) была купирована. У 23 пациентов,

которым гемодиализ проведен спустя 12 часов после отравления, развилась ОПН. Три пациента умерли в течение 48 часов после госпитализации из-за тяжелой интоксикации. Следовательно, тяжесть течения острого повреждения почек зависит от своевременности проведения комплексной терапии, включающей временное протезирование почечной функции – гемодиализ [17].

Одним из наиболее часто встречающихся веществ, служащих причиной отравления СА, является этиленгликоль. Этиленгликоль быстро всасывается, и его концентрация в крови достигает максимума через 2 ч после приема внутрь. Его объем распределения составляет 0,6–0,8 л/кг. Под действием алкогольдегидрогеназы он превращается в гликолевый альдегид, а затем в гликолевую кислоту, глиоксиловую кислоты и щавелевую кислоту. С мочой в неизменном виде выделяется 20 % этиленгликоля. Его $T_{1/2}$ составляет 3–8 часов. Гликолевая кислота токсичнее этиленгликоля. Она вызывает метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом, а также повреждение почечных канальцев.

В 2001 году Porter W. H. и соавторы провели исследование, в ходе которого у 39 пациентов измерялся уровень сывороточного этиленгликоля и гликолевой кислоты с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии, а также осуществлялся ретроспективный анализ историй болезней. Установлено, что начальный уровень гликолевой кислоты 10 ммоль/л и более является прогностическим признаком развития острой почечной недостаточности с чувствительностью 100 % и специфичностью 94,4 %. К прогностическим признакам развития ОПН также отнесли анионный разрыв более 20 ммоль/л (чувствительность 95,6 %, специфичность 94,4 %) и начальный рН менее 7,30 (чувствительность 100 %, специфичность 88,5 %). Это позволило предположить, что тяжесть ОПН при отравлении этиленгликолем зависит от уровня его наиболее токсичного метаболита в крови, изначального состояния кислотно-щелочного равновесия и анионного разрыва [14].

Анализ проведенных исследований показывает, что основные механизмы повреждения структурных элементов ткани почек при отравлении СА связаны с гипоксией, к которой может привести множество факторов (локальный ацидоз, ишемия, повреждение капилляров и мембран клеток, тромбозы и т.д.). В то же время степень выраженности каждого из составляющих компонентов общего механизма острого повреждения почек при отравлении СА оказывает существенное влияние на развитие процесса, что влечет за собой разный прогноз развития заболевания и разную тактику ведения больных.

Таким образом, детально рассмотрев проблему изучения механизмов острого повреждения почек при отравлении суррогатами алкоголя, можно сделать несколько выводов. Во-первых, часть известных механизмов может модулироваться в зависимости от

характера отравляющего вещества, а учитывая тот факт, что при отравлении СА мы чаще всего видим действие смеси веществ, сложно выделить один конкретный преобладающий механизм развития событий. Во-вторых, несмотря на различие и сходство механизмов повреждения почек при отравлении СА необходим поиск общих признаков, позволяющих быстро оценить как скорость развития процесса гибели почечной ткани, так и степень дальнейшего воздействия на ткань отравляющих веществ и продуктов их метаболизма.

Список литературы

1. Кучина Е. В. Судебно-медицинская диагностика отравлений некоторыми видами суррогатов алкоголя: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2008.
2. Acker C. G., Singh A. R., Flick R. P. et al. A trial of thyroxine in acute renal failure // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57. – P. 293-298.
3. Ashworth S. L., Southgate E. L., Sandoval R. M. et al. ADF/cofilin mediates actin cytoskeletal alterations in LLCPK cells during ATP depletion // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. F852-F862.
4. Basile D. P., Donohoe D., Roethe K., Osborn J. L. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. F887-F899.
5. Bogomolova I. N., Bukeshov M. K., Bogomolov D. V. The forensic medical diagnosis of intoxication of alcohol surrogates by morphological findings // *Sud Med Ekspert.* – 2004. – Vol. 47, № 5. – P.2-5.
6. Cheng C. W., Rifai A., Ka S. M. et al. Calciumbinding proteins annexin A2 and S100A6 are sensors of tubular injury and recovery in acute renal failure // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68. – P. 2694-2703.
7. Friedewald J. J., Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 486-490.
8. Himmelfarb J., McMonagle E., Freedman S. et al. The PICARD Group: Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 2449-2456.
9. Lamminpaa A., Vilkska J. Acid-base balance in alcohol users seen in an emergency room // *Vet Hum Toxicol.* – 1991. – Vol. 33. – P. 482-485.
10. Lanugos O., Wald R., O'Bell J. W. et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 43-51.

11. Liu Y. New insights into epithelial - mesenchymal transition in kidney fibrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 212-222.
12. McKee M., Suzcs S., Salivary A., Adany R. et al. The composition of surrogate alcohols consumed in Russia // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2005. – Vol. 29, № 10. – 1884–1888.
13. Molitoris B. A. Actin cytoskeleton in ischemic acute renal failure // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 871-883.
14. Porter W. H., Rutter P. W., Bush B. A., Pappas A. A., Dunnington J. E. Ethylene glycol toxicity: the role of serum glycolic acid in hemodialysis // *J Toxicol Clin Toxicol.* – 2001. – Vol. 39, № 6. – P. 607-615.
15. Rehm M., Bruegger D., Christ F. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 1896-1906.
16. Shilliday I. R., Sherif M. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 17 (4): CD003421.
17. Stonys A., Kuzminskis V., Seputyte A., Astasauskaite S., Jeseviciute A. Acute renal failure in patients with alcoholic surrogate intoxication // *Medicina (Kaunas).* – 2007. – Vol. 43, № 1. – P. 36-39.
18. Tabatabai E., Salimi S., Mohammadoo-khorasani M., Yaghmaei M. et al. KE and EE genotypes of ICAM-1 gene K469E polymorphism is associated with severe preeclampsia // *Disease Markers.* – 2014. Article ID 124941, 5 pages.